

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

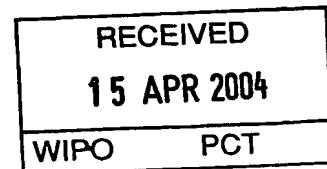
01.3.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2003年11月 5日



出願番号
Application Number:

特願2003-375388

[ST. 10/C]: [JP2003-375388]

出願人
Applicant(s):

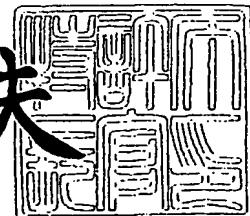
キヤノン株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 257944
【提出日】 平成15年11月 5日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【国際特許分類】 B01F 3/08
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
 【氏名】 山崎 剛生
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
 【氏名】 江崎 隆博
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
 【氏名】 寺崎 敦則
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
 【氏名】 安田 進
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
 【氏名】 今村 剛士
【特許出願人】
 【識別番号】 000001007
 【氏名又は名称】 キヤノン株式会社
 【代表者】 御手洗 富士夫
【代理人】
 【識別番号】 100069017
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 渡辺 徳廣
 【電話番号】 03-3918-6686
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003- 56141
 【出願日】 平成15年 3月 3日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 015417
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9703886

【書類名】特許請求の範囲**【請求項1】**

流体の流れを制御するためのバルブを備えた流体搬送装置であって、前記流体の流路と、前記流路の途中に位置するバルブとを備え、前記バルブは、前記流路に前記流体が流れたときに前記バルブの上流側と下流側との間に生じる圧力差に応じて作動し、前記圧力差が所定の圧力値 P_0 未満のときは流体を通過させ、前記圧力差が前記 P_0 以上のときは流体の流れを遮断することを特徴とする流体搬送装置。

【請求項2】

前記バルブは、前記流路の所定位置に配置するための弾性体を備えることを特徴とする請求項1記載の流体搬送装置。

【請求項3】

前記バルブは、所定の方向に流体が流れるときは通過させ、前記所定の方向と逆方向に流れるときは、前記圧力差が P_0 未満のときは通過させ、前記圧力差が P_0 以上のときは流体の流れを遮断することを特徴とする請求項1または2記載の流体搬送装置。

【請求項4】

前記流路は、前記流体を搬送するための第一の流路と、前記第一の流路から分岐した第二の流路および第三の流路からなり、前記第二の流路に前記バルブを備え、前記第三の流路は前記流体の分析を行うための流体素子に接続され、前記圧力差が P_0 未満のときは、流体は前記第一の流路から前記第二の流路に搬送され、前記圧力差が P_0 以上のときは、前記流体は前記第一の流路から前記第三の流路に搬送されることを特徴とする請求項1乃至3のいずれかに記載の流体搬送装置。

【請求項5】

前記第三の流路の流路抵抗が、前記バルブが開状態である時の前記第二の流路の流路抵抗よりも大きいことを特徴とする請求項4記載の流体搬送装置。

【請求項6】

前記流体素子が、液体クロマトグラフィ用カラムであることを特徴とする請求項4または5記載の流体搬送装置。

【請求項7】

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれる化学物質を分析するためのものであることを特徴とする請求項6記載の流体搬送装置。

【請求項8】

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれるたんぱく質を分析するためのものであることを特徴とする請求項6記載の流体搬送装置。

【請求項9】

前記流路は、4つの流路とその交差部とを有し、前記流路のうち2つの流路の途中に位置する第一および第二のバルブとを備え、前記第一のバルブは、前記交差部方向への前記流体の流れを通過させ、前記第二のバルブは、前記第二のバルブを備えた流路に前記流体が流れたときに前記バルブの上流側と下流側との間に生じる圧力差に応じて作動し、前記圧力差が所定の圧力値 P_0 未満のときは流体を通過させ、前記圧力差が前記 P_0 以上のときは流体の流れを遮断することを特徴とする請求項1記載の流体搬送装置。

【請求項10】

前記流体の分析を行うための流体素子を更に備え、前記圧力差が前記 P_0 以上のときに、前記交差部の流体が前記流体素子に搬送されることを特徴とする請求項9記載の流体搬送装置。

【請求項11】

前記流体素子が、液体クロマトグラフィ用カラムであることを特徴とする請求項10記載の流体搬送装置。

【請求項12】

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれる化学物質を分析するためのものであることを特徴とする請求項11記載の流体搬送装置。

【請求項13】

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれるたんぱく質を分析するためのものであることを特徴とする請求項11記載の流体搬送装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】流体搬送装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、流体の流れを制御するためのバルブを備えた流体搬送装置に関し、特にチップ上で化学分析や化学合成を行う小型化分析システム (μ -TAS: Micro Total Analysis System) において、流体の流れを制御するためのバルブを用いた流体搬送装置に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、立体微細加工技術の発展に伴い、ガラスやシリコン等の基板上に、微小な流路とポンプ、バルブ等の流体素子およびセンサを集積化し、その基板上で化学分析を行うシステムが注目されている。これらのシステムは、小型化分析システム、 μ -TAS (Micro Total Analysis System) あるいはLab on a Chipと呼ばれている。化学分析システムを小型化することにより、無効体積の減少や試料の分量の大幅な低減が可能となる。また、分析時間の短縮やシステム全体の低消費電力化が可能となる。さらに、小型化によりシステムの低価格を期待することができる。 μ -TASは、システムの小型化、低価格化および分析時間の大幅な短縮が可能なことから、在宅医療やベッドサイドモニタ等の医療分野、DNA解析やプロテオーム解析等のバイオ分野での応用が期待されている。

【0003】

上記した μ -TASにおいて、微小流路内の流体の流れを制御するために、様々な形態のバルブがこれまでに提案されている。マイクロマシーニング技術を用いてシリコン基板上形成されたマイクロバルブが報告されている（非特許文献1参照）。該マイクロバルブは、シリコンのダイヤフラムを圧電アクチュエータで駆動することにより、流体の流れを制御することが可能である。また同文献では、多結晶シリコンの板上の駆動部材を弾性的に支持した一方向バルブ (One-way Valve) が報告されている。該バルブは、流れてくる流体自体により駆動部を動作させ、駆動部に対向した位置に形成された孔をふさぐことにより流路を遮蔽する。このように、アクチュエータを備えずに、流体そのものにより動作するバルブは、受動バルブ (Passive valve) と呼ばれている。受動バルブは、アクチュエータが不要なので、比較的単純な構造で流体を制御できる、作製コストが低い等の利点がある。

【0004】

一方、これまでに、微小流路中から一定量のサンプルを切り取る方法に関しては、電気浸透流を用いた例が多数報告されている。電気浸透流とは、液体を搬送したい2点間に電圧を印加することにより液体全体に一定の駆動力を発生させる方法であり、特に100 μ m以下の微小な流路における液体の搬送に適した方法である。この現象を利用し、例えば図8 (a) に示す液体搬送装置800のように、電気浸透流でリザーバ802から流路806、交差部809、流路808、リザーバ804の経路で液体を流した後、図8 (b) に示すように、リザーバ801から流路805、交差部809、流路807、リザーバ803の経路で液体を流し、交差部809中の流体を切り取って一定量のサンプル810を形成し分析領域に搬送するというシステムがよく用いられている。以降、この切り取られた一定量サンプルのことをサンプルプラグと定義する。昨今では、サンプルプラグの形状制御の方法や、搬送する流路の複雑化、システムの効率化など、様々な工夫が成されている。

【0005】

流体導入時の交差する流路へのサンプルの広がりの抑制、およびサンプルプラグ形成時の量と形状の制御を、各電極間の電位差の時間的制御により達成している（特許文献1参照）。

【0006】

また、流路の組み合わせを複雑化することにより、2種類の流体を同一の分析領域にサイクリックに導入する方法を確立している（特許文献2参照）。

【0007】

上述の従来技術においては、電気浸透流によって搬送されるサンプルプラグ中の溶質は、電気泳動効果により成分ごとにその質量や電荷により決まる移動速度を持つようになる。その移動速度の差により、例えば図8（c）に示したように、サンプルプラグは流路中で811のように分離し、外部検出器812により溶液中に含まれていた成分の分析を行うことが出来る。これは、言い換えればこのシステムにおいては、サンプルプラグが形成された瞬間から成分の分離は開始されており、以降のサンプルプラグの移動は単なる搬送ではなく、既に分析の一部分であるということである。サンプルの搬送と分析が一つに集積化されたシステムであると言える。

【特許文献1】米国特許明細書第5900130号

【特許文献2】米国特許明細書第6153073号

【非特許文献1】M. Esashi, S. Shoji, and A. Nakano, "Normally closed microvalve and micropump fabricated on a silicon wafer," Sensors and Actuators, Vol. 20, No. 1-2, p. 163-169, 1989年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、サンプルプラグ形成後すぐに分離が開始されるということは、逆に言えば元の組成のままのサンプルを搬送する出来ない。よって、電気泳動による分離ではなく、例えば他の分析装置に一定量のサンプルを搬送する必要がある場合、上述の方法では対応出来ない。また、電気浸透流は圧力が低いので、HPLCカラムのような流抵抗の大きい分析機器にサンプルを導入する場合には適さない。

【0009】

これに対し、流体にポンプ等を用いて圧力を印加して搬送の駆動力とし、マイクロバルブによりその流路の制御を行う方法があり、一定量のサンプルを切り取る操作は可能である。しかし、従来技術で紹介したように、これまで提唱されてきたマイクロバルブは、例えばピエゾ素子や静電駆動、圧力等の動源を外部に必要とし、また非常に複雑な構造物を作製しなければならない。また、従来技術の項で紹介した受動バルブは、複雑な機構は必要としないが、一方向バルブ、逆止バルブとしての機能しか有していない。このため、従来技術の受動バルブのみで、一定量のサンプルを搬送するような複雑なシステムを構成するのは困難である。

【0010】

よって、本発明の課題は、例えば一定量のサンプルを搬送するような複雑なシステムを構成することが可能な受動バルブを提供することである。さらに、微小流路から一定量のサンプルを切り取る工程をバルブの開閉の制御により行う微小流路装置からなる流体搬送装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題を解決するための本発明は、流体の流れを制御するためのバルブを備えた流体搬送装置であって、前記流体の流路と、前記流路の途中に位置するバルブとを備え、前記バルブは、前記流路に前記流体が流れたときに前記バルブの上流側と下流側との間に生じる圧力差に応じて作動し、前記圧力差が所定の圧力値 P_0 未満のときは流体を通過させ、前記圧力差が前記 P_0 以上のときは流体の流れを遮断することを特徴とする流体搬送装置に関する。

【0012】

前記バルブは、前記流路の所定位置に配置するための弾性体を備えることが好ましい。

前記バルブは、所定の方向に流体が流れるときは通過させ、前記所定の方向と逆方向に流れるときは、前記圧力差が P_0 未満のときは通過させ、前記圧力差が P_0 以上のときは流体の流れを遮断することが好ましい。

【0013】

前記流路は、前記流体を搬送するための第一の流路と、前記第一の流路から分岐した第二の流路および第三の流路からなり、前記第二の流路に前記バルブを備え、前記第三の流路は前記流体の分析を行うための流体素子に接続され、前記圧力差が P_0 未満のときは、流体は前記第一の流路から前記第二の流路に搬送され、前記圧力が P_0 以上のときは、前記流体は前記第一の流路から前記第三の流路に搬送されることが好ましい。

【0014】

前記第三の流路の流路抵抗が、前記バルブが開状態である時の前記第二の流路の流路抵抗よりも大きいことが好ましい。

前記流体素子が、液体クロマトグラフィ用カラムであることが好ましい。

【0015】

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれる化学物質を分析するためのものであることが好ましい。

前記液体クロマトグラフィ用カラムは、前記流体中に含まれるたんぱく質を分析するためのものであることが好ましい。

【0016】

前記流路は、4つの流路とその交差部とを有し、前記流路のうち2つの流路の途中に位置する第一および第二のバルブとを備え、前記第一のバルブは、前記交差部方向への前記流体の流れを通過させ、前記第二のバルブは、前記第二のバルブを備えた流路に前記流体が流れたときに前記バルブの上流側と下流側との間に生じる圧力差に応じて作動し、前記圧力差が所定の圧力値 P_0 未満のときは流体を通過させ、前記圧力差が前記 P_0 以上のときは流体の流れを遮断することが好ましい。

前記流体の分析を行うための流体素子を更に備え、前記圧力差が前記 P_0 以上のときに、前記交差部の流体が前記流体素子に搬送されることが好ましい。

【発明の効果】

【0017】

本発明により、例えば一定量サンプルを搬送するような複雑なシステムを構成することが可能な受動バルブを提供することができる。さらに本発明のバルブを用いて構成した流体搬送装置を提供することができる。さらに、本発明の流体搬送装置では、微小流路から一定量のサンプルを切り取る方法として、流路中を流れる流体の圧力を変化させることにより開閉の制御を行うバルブを有する方法を用いているので、搬送中に液体中の成分の分離が行われることなく、元の組成を保ったままサンプルを他の分析装置へ搬送することができる。また、高圧力によるサンプルの搬送も可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

(バルブの説明)

図3は、本発明のバルブの構造の一例を概略図で示したものである。図3(a)にはバルブ300の上面図、図3(b)には断面図を示す。バルブ内の流路は、細い流路303を有する領域と、太い流路304、305を有する領域に分けられる。遮蔽部は301に示す平板の形状であり、流路304と305の間に、バネ302によって弾性支持された平板301が流路と垂直に、そして流路303の入り口とある距離を保って設置されている。平板301の径は流路303の径よりも大きく、平板301が流路303に向かって変位して流路303と流路305の境界に達した場合、流体の流れを塞ぐことが可能となる。

【0019】

図4(a)に、このバルブに流路304から流路303の向きに液体が流れる場合の経

路を示す。このような流れにおいては、液体が流路305を流れる間に圧力の低下を生じる。これにより、平板301の表面では、流路304側と流路305側で圧力差が発生する。この圧力差が駆動力となり、平板301は流路303の入り口に向かって変位する。

【0020】

図4 (b) は、流路304から流路303への液体の流れにより生じる圧力差 P_1 が閾値 P_0 よりも低い場合を示す。平板301は、流路304側と流路305側の圧力差により変位するが、これを保持するバネ302の弾性による復元力により、流路303の入り口を塞ぐまでには至らない。従って、流体は401に示すように、流路304から303へ抜けていく。液体の搬送を止めると、バネ302の復元力によって平板301は元の位置に戻る。

【0021】

一方、図4 (c) は、流路304から流路303への液体の流れにより生じる圧力差 P_2 が閾値 P_0 以上である場合を示す。平板301は、流路304側と流路305側の圧力差により変位し、やがて流路303の入り口を塞ぐ。これにより流体の流れは402に示すように流路304内で止まり、平板301は液体の圧力によって、流路303の入り口をシーリングした状態で保持され続ける。流路304側から印加されている圧力が取り除かれると、平板301はバネ302の復元力によって流路303の入り口から離れ、液体の搬送が止まつたら元の位置に戻る。

【0022】

また、このバルブは、流路303から流路304への流れに関しては常に通過させることが構造上明らかである。そのため、流路304から流路303への流れによって生じる圧力差が閾値 P_0 以上で動作させる場合に限れば、このバルブは逆止バルブと同じ機能を有することになる。

【0023】

液体によりバルブの前後に生じる圧力の異なる液体搬送機構を用いることにより、バルブの開閉を制御し流体の流れを制御するシステムを構成することが可能となる。

バルブが駆動する圧力範囲はバネ302のバネ定数、および平板301と流路303の距離により決定される。この内バネ定数は、バネ302の長さ、厚み、本数、材質により決定される。これらを最適化することで、必要な圧力範囲で開閉の切り替わるバルブを設計することが出来る。また、バルブが閉じた状態の時、平板301は流体の圧力により保持されるため、高いシーリング効果が期待でき強度も高い。

【0024】

また、液体の搬送を止めたときに、バネの復元力で平板301は元の位置に戻る。これにより、従来のマイクロバルブで問題となりやすかったSticking (はりつき)、すなわち平板が対向した基板に表面張力によりはりついたまま元に戻らないという問題が発生しにくい。

【0025】

Stickingが特に問題とならないような場合には、バネ定数を弱くすることにより、液体の搬送を止めた後も、表面張力により平板301が元の位置に戻らずに閉状態が維持するように設計することも可能である。このような場合は、流路303側から圧力を印加することにより、平板301を元の位置に戻すことが可能である。上記のことは、平板301と流路303の距離を短くし、閉状態におけるバネの復元力を小さくすることによっても実現することが可能である。

【0026】

バネ302および平板301の材質としては、分析する溶液に対して耐性があり、かつ弾性変形に対してある程度の耐性を持つ、例えばシリコンが望ましい。シリコーン等の樹脂を用いることも可能である。必要に応じて、表面をコーティングしても良い。また流路を形成するその他の基板に関しては、分析する溶液に対して耐性がある材料であれば特に制限がない。例えば、ガラス、シリコン、シリコーン樹脂等が挙げられる。また液体の搬送に電気浸透流を用いる場合は、電気浸透流を発生させる材料を選択することが可能であ

る。

【0027】

また、遮蔽部を平板状にし、対向する基板との間にギャップを形成することにより、該ギャップ間を流体が流れるときに圧力低下が発生し、遮蔽部の上下で圧力差が発生する。この圧力差により、遮蔽部が基板方向に移動する。

【0028】

また、遮蔽部の形状は、対向した開口を遮蔽することが可能な形状であれば特に制限はない。特に円形状が、流れの対称性の観点から好ましい。特に断面が円形の流路に対し、流路と中心を同一とする円形状の平板を配置することが好ましい。これにより、流路305における流体の流れおよび圧力分布が中心軸に対して対称となり、遮蔽部の変位を安定させることができるとなる。

【0029】

図3に示した本発明のバルブでは、平板301をバネ302で支持した形態となっている。このような形態の場合、平板をほとんど変形させずに、バネ部のみを変形させ、平板301の位置を変位させることが可能である。これにより、平板301で流路303の入り口を塞ぐ時のシール性を向上させることができる。また安定した閾値圧力を得ることができる。

【0030】

バネ302の断面形状としては、特に制限がない。図3に示したような断面が長方形の板形状でも良いし、湾曲した形状、蛇行形状としても良い。バネ部の厚さを平板部と異なる厚さにしても良い。

【0031】

例えば断面が円形の流路内に流路と中心を同一とする円形状の平板を支持する場合、バネ302による支持位置は、中心軸に対して対称な位置であることが好ましい。これにより、流路305における圧力分布が中心軸に対して対称となるとともに、平板の変位も対称となる。このことにより、安定した閾値圧力が得られる。また閉状態におけるシール性も向上する。

複数のバネで平板を支持する場合は、バネ定数の等しい複数のバネで支持することが平板の変位の安定性の点で好ましい。

【0032】

また本項では、平板上の遮蔽部を板バネで弾性支持した形態を例にとり説明したが、本発明の実施形態はこれに制限されるものではない。例えば片持ち梁や両持ち梁のように、遮蔽部の片端もしくは両端を固定することにより弾性支持しても良い。

【0033】

(バイパスライン)

以下に本発明のバルブを用いて構成した流体システムの一例を説明する。

図9は、本発明のバルブを用いて構成した流体システムである。本システムは流路901、バイパス流路902、流路903、バルブ904、HPLCカラム905より構成される。流路901は、その下流部でバイパス流路902と流路903に分岐する。流路903は、HPLCカラム905に接続している。バイパス流路902中にはバルブ904が設置されている。バルブ904は上で説明したバルブと同様の構成であり、図の左から右の方向への流れに関して、バルブ前後の圧力差がP₀未満の場合には通過させ、バルブ前後の圧力差がP₀以上の流れに関しては遮断する。

【0034】

HPLCで分析を実施する場合、カラム前段の前処理部において、洗浄、濃縮等の試料の前処理を実施する場合がある。図9のシステムでは、流路901に上流に位置する前処理部(不図示)で処理した試料を流路901、流路903を通して、HPLCカラム905に導入する。このとき、前処理部から流路901に流入する試料のうち初期のものは、夾雑物等が多く含まれていて分析に適さない場合がある。したがって、流入初期の試料をバイパス流路902側に搬送し、カラム905への導入を避けることにより正確な分析が

可能となる。

【0035】

前処理部から流路901に試料を搬送するときに、はじめは、バルブ904の前後の圧力差が閾値P₀未満となるような条件（導入圧力、導入流量）で試料を搬送する。この場合は、バルブ904は開放したままである。流路903およびHPLCカラム905側の流抵抗は、バイパス流路902側の流抵抗と比較してはるかに大きい。したがって、夾雜物等の混入した恐れのある試料はバイパス流路902側に搬送され、HPLCカラム905には導入されない。

【0036】

次に、十分時間が経過した後、バルブ904の前後の圧力差が閾値P₀以上となるような条件（導入圧力、導入流量）で試料を搬送する。これによりバルブ904は閉状態となる。これにより、試料は流路903を介してHPLCカラム905に導入される。

【0037】

以上説明したように、バイパスライン902に本発明によるバルブ904を設置し、搬入条件を制御することにより、前処理部からの試料のうち分析に適さない部分を、バイパスライン902側に搬送することが可能となる。

【0038】

本項では、HPLCカラムを例にとり説明したが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。バイパスラインが必要となる流体素子に関しては、本実施形態と同様のシステムを適用することが可能となる。

【0039】

(一定量の試料を導入する方法)

さらに、本発明の液体搬送装置は、微小流路システムにおいて一定量の試料を導入する方法に用いられる。図1は、本発明の液体搬送装置の実施形態の一例を示す概念図である。図1(a)に示す液体搬送装置100は、第一の流路に相当する流路105、第二の流路に相当する流路106、流路107、第三の流路に相当する流路111、第四の流路に相当する流路110、および流路109、および4つの流路の交差部となる注入用交差箇所108を有している。また、流路106と流路107の間には第一のバルブに相当するバルブ112を、流路109と流路110の間には第二のバルブに相当するバルブ113を有している。流路105には、注入用交差箇所108とは逆側の端にリザーバ101が、流路111には、注入用交差箇所108とは逆側の端にリザーバ103が、流路106には、バルブ112とは逆側の端にリザーバ102が、流路110には、バルブ113とは逆側の端にリザーバ104が接続されている。

【0040】

リザーバ101、102、103、104のそれぞれは、電極（図示しない）と関連付けられていて、これら電極は各電極における電圧を制御するための制御手段によって電源（図示しない）に接続されている。リザーバ101には、流路中に圧力を印加するためのポンプ（図示しない）が接続されており、リザーバ103は外部の分析装置に接続されている。バルブ112は、流路106から流路107への流れは常に通過させ、逆の向きの流れは遮断する逆止バルブである。また、バルブ113は、流路109から流路110への流れに対し、バルブの前後に発生した圧力差が閾値P₀よりも低い場合は液体を通過させ、P₀以上の場合は液体の流れを遮断するように設計されたバルブである。

【0041】

以下、液体搬送装置100により、本発明の液体の搬送方法により、一定量のサンプルを切り取る工程について説明する。

(a) 工程

(a) 工程では、第一の流路、第二の流路、第三の流路、第四の流路およびそれら4つの流路の交差部に第一の液体を満たす。

【0042】

液体搬送装置100中の全ての流路、及びリザーバは、キャリア用液体の媒体、例えば

緩衝液によってリザーバおよびチャネルを充満することによって使用できるよう準備されている。

【0043】

(b) 工程

(b) 工程では、第一の液体搬送機構を用いて、第二の液体を第二の流路、前記4つの流路の交差部、第四の流路の順に導入する。

【0044】

(b) 工程を図1 (b) に示す。リザーバ102に分析対象となる材料を含んだサンプルを導入し、サンプルが電気浸透流により、リザーバ102、流路106、バルブ112、流路107、注入用交差箇所108、流路109、バルブ113、流路110、リザーバ104という経路で移動するように、各リザーバの電位を調節する。例えばリザーバ102における電位をリザーバ104よりも高くすることで、この流れを形成することが出来る。また、リザーバ101とリザーバ103の電位を、注入用交差箇所108の位置における電位と近い値に調節することで、注入用交差箇所108から流路105、および流路111へのサンプルの染み出しを防ぐことができる。本実施形態においては、電気浸透流によりバルブ内に発生する圧力差 P_1 はバルブが駆動する閾値である圧力差 P_0 よりも小さいため、図1 (b) の工程中、バルブ113は開いた状態になっている。バルブ112に関しては、液体の流れは流路106から流路107への流れであるため、これも開いた状態になっている。

【0045】

(c) 工程

(c) 工程では、前記4つの流路の交差部近傍の第二の液体を第二の液体搬送機構を用いて第三の流路に導入する工程を含む。

【0046】

次に、(c) 工程を図1 (c) に示す。リザーバ101より、ポンプにて前記電気浸透流よりも高い圧力を印加する。これにより、バルブ内に発生する圧力差 P_2 はバルブが駆動する閾値である圧力差 P_0 以上の値になり、バルブ113は流路109から流路110への液体の流れを遮断する。また、バルブ112も流路107から流路106への流れを遮断する。これにより、高圧力印加後の液体の流れは、流路105、注入用交差箇所108、流路111と移動する一つの経路のみとなり、この流れにより注入用交差箇所108中にあった流体は切り取られサンプルプラグ114を形成し、流路111、リザーバ103を経由して他の分析装置へ搬送される。

【0047】

また、図2 (a)、(b) に示すように、第二の流路と第四の流路の位置関係を横にずらすことにより注入用交差箇所108の長さを調節することができ、搬送するサンプルプラグの量を変化させることも可能である。さらには、図2 (c)、(d) に示すように、第一の流路と第二の流路の位置関係を入れ替えたシステムを作製することも可能である。

【0048】

また、(c) 工程において、バルブ113が流体の流れを完全に遮断せずに、少量の流体が流路109から流路110へ流入するように設計することも可能である。このことにより、注入用交差箇所108中にあった流体は切り取られやすくなり、サンプルプラグ114を安定して形成することができる。

【0049】

本項では、第一の液体搬送機構として電気浸透流、第二の液体搬送機構としてポンプを用いたが、本発明はこれに限定されるものではない。例えば、第一の液体搬送機構、第二の液体搬送機構とともにポンプを用いて、その送液条件（圧力、流量）を制御することにより、一定量の試料の導入を実現することも可能である。また、液体搬送機構としてピペット等を用いることも可能である。

【0050】

また、本発明のバルブは、一定量のサンプルを搬送する用途以外にも、様々な用途で用

いることが可能である。例えば、流路構成、バルブの設置位置、バルブ動作の閾値圧力、液体搬送の条件（ポンプの送液条件、電気浸透流を発生させる電極の切り替え等）を、所望のシステムに合わせて設計することにより、種々のシステムを実現することが可能となる。

【実施例1】

【0051】

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例中における、寸法、形状、材質、作製プロセス条件は一例であり、本発明の要件を満たす範囲内であれば、設計事項として任意に変更することが可能である。

【0052】

本実施例では、流体の圧力を変化させることにより開閉の制御を行うバルブを有する液体搬送装置の実際の作製例を示す。

図5に図1の液体搬送装置の具体的な作製例を示す。前記液体搬送装置は、図5（b）に示すように、基板500、501、502、503、504からなる。図5（a）は、図1に示される流路が形成される基板500の平面図を示す。図5（b）は、図5（a）中のB-B'間の断面図、図5（c）は図5（a）中のC-C'間の断面図を示す。

【0053】

図5（b）により、流体が流路109からバルブ内、そして流路110を通過してリザーバ104に抜けるまでの具体的な経路を示す。基板500中に形成された流路109を通過した流体は、基板504に形成されたスルーホール505を通って、基板503内に形成されたバルブ内流路の内、太い流路を有する領域304に注入される。基板503内に形成された平板301は、流体の圧力およびバネ302のバネ定数により決定される量の変位を受け、平板301が基板502内の細い流路を有する領域303の入り口を塞いだ場合、流体は基板502内の太い流路を有する領域304内で止まり、それ以上流路303へは流れていかない。一方、平板301が流路303の入り口を塞ぐまでに至らなかった場合、流体は流路305、流路303を通過し、基板501内に形成された流路506へと流れる。その後、基板502に形成されたスルーホール507を通過し、基板503に形成されたスルーホール508を通過し、基板504に形成されたスルーホール509を通過した後、基板500に形成された流路110へと注入される。そしてリザーバ104を経由してシステムの外へ廃棄される。

【0054】

各部の寸法の例を以下に説明する。基板500、501の厚みは200～500μmである。基板502、504の厚みは200μmである。基板500、501に形成される流路の幅は100μm、深さは20～100μmである。基板503はSOI基板を用いており、シリコン/シリコン酸化膜/シリコンの厚みが5μm/0.5μm/200～500μmとなっている。基板502、503、504に形成されるスルーホール303、505、507、508、509は直径100μmである。バルブ内の太い流路で形成される領域304、305は、直径300μmである。バルブを形成する平板301は直径200μm、厚み5μmで、バネ302は長さ50μm、厚み5μm、幅20～40μmである。流路305の長さ、すなわち変位のない状態の平板301と流路303の距離は5μmである。基板504内の各リザーバの直径は1mmである。

【0055】

次に、本実施例のバルブの作製工程を説明する。図6は、基板503の作成方法を、図5（b）におけるB-B'断面図に相当する断面にて示したものである。

まずSOI基板600の、シリコンの厚み5μmの側にフォトリソグラフィ法を用いて、フォトレジスト601により図3（a）に示した平板301、バネ302を含むバルブの形状と、スルーホール508を有するパターンを形成した〔図6（a）〕。

【0056】

次に、フォトレジスト601をエッティングマスクとしてSOI基板600を、SF₆ガスとC₄F₈ガスのプラズマによりドライエッティングし、深さ5μmの平板301、バネ

302と、スルーホール508の一部を形成した【図6（b）】。その際、シリコン酸化膜層をエッティングストッパーとして用いている。

【0057】

次に、O₂ プラズマ処理によりフォトレジストを除去した後、液温110℃の硫酸および過酸化水素水の混合溶液により基板を洗浄した【図6（c）】。

次に、SOI基板600のシリコンの厚み200～500μmの側にフォトリソグラフィ法を用いて、フォトレジスト602により流路304と、スルーホール508を有するパターンを形成した【図6（d）】。

【0058】

次に、フォトレジスト602をエッティングマスクとしてSOI基板600を、SF₆ガスとC₄F₈ガスのプラズマによりエッティングストッパーであるシリコン酸化膜に到達するまでドライエッティングし、流路304の一部と、スルーホール508の一部を形成した【図6（e）】。

【0059】

次に、フォトレジスト602をエッティングマスクとしてSOI基板600中の露出されたシリコン酸化膜を、CF系ガスを用いたプラズマによりドライエッティングし、流路304と、スルーホール508を形成した【図6（f）】。

【0060】

最後に、O₂ プラズマ処理によりフォトレジストを除去した後、液温110℃の硫酸および過酸化水素水の混合溶液により基板を洗浄した【図6（g）】。

以上の作製工程により基板503の構造が完成した。

【0061】

基板500、501は、ガラス基板にフォトリソグラフィ法とHFを用いたウェットエッティングにより流路をバターニングする。基板502はシリコンを用い、基板503と同様、フォトリソグラフィ法とSF₆ガスとC₄F₈ガスのプラズマによるドライエッティングの組み合わせにて作製する。基板504は、ガラスを用い、サンドブラスト加工にてスルーホールを形成する。

【0062】

以上 の方法で作製された基板500、501、502、503、504は熱融着法により接合した（図示しない）。

【実施例2】

【0063】

次に、図5で作製した分析装置を利用し、安息香酸、サリチル酸、フェノールの混合溶液をHPLC (high performance liquid chromatography) により分離分析するための装置を作製した。図7にその概略図を示す。

【0064】

装置700は基板上に構成され、第一の流路である流路710、第二の流路である流路703、流路704、第三の流路である流路711、第四の流路である流路706、流路707、注入用交差箇所705を有し、流路703と流路704の間にバルブ708を、流路706と流路707の間にバルブ709を有する。流路703には、バルブ708とは逆側の端にリザーバ701が、流路707には、バルブ709とは逆側の端にリザーバ702が接続されている。流路710には、注入用交差箇所705とは逆側の端に装置700の外部からポンプ712およびフローコントローラー713が接続され、流路711は注入用交差箇所705とは逆側の端に外部分析装置、すなわちHPLCカラム714が接続されている。

【0065】

バルブ708、709に、図5（b）に示した流体差圧駆動型バルブを用いる。図5（b）の流路109、流路110が、708ではそれぞれ流路704、流路703に、バルブ709ではそれぞれ流路706、流路707にあたる。リザーバ701、702、にはそれぞれ電極が接続され（図示しない）、電気浸透流による流体の移動を制御する。

【0066】

分析対象サンプル溶液としては、安息香酸、サリチル酸、フェノールを100mMリン酸緩衝液（pH=7.0；KH₂PO₄-Na₂HPO₄）に溶解させた混合水溶液を用意する。また、移動相溶液として、前記リン酸緩衝液とメタノールを75:25に混合した溶液を用意する。

【0067】

次に、分析の工程を示す。まず、移動相溶液を装置700内部の全ての流路中に満たす（図示しない）。次に、図7(a)に示すように、リザーバ701より分析対象サンプル溶液を導入し、電気浸透流により流路703、バルブ708、流路704、注入用交差部705、流路706、バルブ709、流路707という経路を通って、リザーバ702へと搬送する。この際、リザーバ701の電位を5kVに設定し、リザーバ702を接地する。また、図7(a)の工程中は、バルブ708、バルブ709は終始開いている。

【0068】

次に図7(b)に示すように、ポンプ712により流路710に電気浸透流よりも高い圧力を印加する。これにより、バルブ708、およびバルブ709は閉じられ、注入用交差部705中の溶液が切り取られてサンプルプラグ715を形成し、圧力流により流路711を移動して、外部分析装置であるHPLCカラム714に導入される。この際、ポンプにより印加した圧力は0.1~0.3MPaである。

【0069】

HPLCカラム714は、ODS（オクタデシル化シリカ）カラムを用いた逆相クロマトグラフィーであり、紫外光吸収検出器によって、分離された各成分の検出を行った。前記紫外光の波長は280nmである。その結果、安息香酸、サリチル酸、フェノールの溶離時間の差に基づいた3本の明瞭な出力信号ピークを得ることができた。

【0070】

以上のように、電気浸透流と圧力流を組み合わせることにより溶液の流れを制御し、一定量のサンプルを取り取り圧力流によって搬送するシステムが実現できる。特にHPLCでは、電気浸透流による圧力をはるかに超える高圧力でサンプルを注入しなければならず、本発明が有効に活用できる実施例と言える。

【実施例3】

【0071】

次に、図5で作製した分析装置を利用し、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ(Glutamate dehydrogenase)、乳酸デヒドロゲナーゼ(Lactate dehydrogenase)、エノラーゼ(Enolase)、アデニル酸キナーゼ(Adenylate kinase)、チロクロームc(cytochrome c)の5種類のタンパク溶液をHPLCにより分離分析するための装置を作製した。図7にその概略図を示す。

【0072】

装置700は基板上に構成され、第一の流路である流路710、第二の流路である流路703、流路704、第三の流路である流路711、第四の流路である流路706、流路707、注入用交差箇所705を有し、流路703と流路704の間にバルブ708を、流路706と流路707の間にバルブ709を有する。流路703には、バルブ708とは逆側の端にリザーバ701が、流路707には、バルブ709とは逆側の端にリザーバ702が接続されている。流路710には、注入用交差箇所705とは逆側の端に装置700の外部からポンプ712およびフローコントローラー713が接続され、流路711は注入用交差箇所705とは逆側の端に外部分析装置、すなわちHPLCカラム714が接続されている。

【0073】

バルブ708、709に、図5(b)に示した流体差圧駆動型バルブを用いる。図5(b)の流路109、流路110が、708ではそれぞれ流路704、流路703に、バルブ709ではそれぞれ流路706、流路707にあたる。リザーバ701、702、には

それぞれ電極が接続され（図示しない）、電気浸透流による流体の移動を制御する。

【0074】

分析対象サンプル溶液としては、前記5種類のタンパク質を0.3M NaClを含む50mMリン酸緩衝液（pH=7.0）に溶解させた混合水溶液（各タンパク質の終濃度：1.5mg/mL）を用意する。また、移動相溶液として、前記リン酸緩衝液とメタノールを75:25に混合した溶液を用意する。

【0075】

次に、分析の工程を示す。まず、移動相溶液を装置700内部の全ての流路中に満たす（図示しない）。次に、図7（a）に示すように、リザーバ701より分析対象サンプル溶液を導入し、電気浸透流により流路703、バルブ708、流路704、注入用交差部705、流路706、バルブ709、流路707という経路を通って、リザーバ702へと搬送する。この際、リザーバ701の電位を5kVに設定し、リザーバ702を接地する。また、図7（a）の工程中は、バルブ708、バルブ709は終始開いている。

【0076】

次に図7（b）に示すように、ポンプ712により流路710に電気浸透流よりも高い圧力を印加する。これにより、バルブ708、およびバルブ709は閉じられ、注入用交差部705中の溶液が切り取られてサンプルプラグ715を形成し、圧力流により流路711を移動して、外部分析装置であるHPLCカラム714に導入される。この際、ポンプにより印加した圧力は0.1~0.3MPaである。

【0077】

HPLCカラム714は、シリカ系のGFC（サイズ分離）モードのカラムであり、紫外光吸収検出器によって、分離された各タンパク質の検出を行った。前記紫外光の波長は280nmである。その結果、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、エノラーゼ、アデニル酸キナーゼ、チロクロームcの分子量に相関する溶離時間の差に基づいた5本の明瞭な出力信号ピークを得ることができた。

【0078】

以上のように、電気浸透流と圧力流を組み合わせることにより溶液の流れを制御し、一定量のサンプルを取り取り圧力流によって搬送するシステムが実現できる。特にHPLCでは、電気浸透流による圧力をはるかに超える高圧力でサンプルを注入しなければならず、本発明が有効に活用できる実施例と言える。

【産業上の利用可能性】

【0079】

本発明の流体搬送装置は、微小流路から一定量のサンプルを切り取る方法として、流路中を流れる流体の圧力を変化させることにより開閉の制御を行うバルブを有する方法を用いており、搬送中に液体中の成分の分離が行われることなく、元の組成を保ったままサンプルを他の分析装置へ搬送することができ、また、高圧力によるサンプルの搬送も可能となるので、特にチップ上で化学分析や化学合成を行う小型化分析システム（μ-TAS）において、流体の流れを制御するためのバルブを用いた流体搬送装置として利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】本発明の液体の導入方法の実施形態の一例を示す概念図である。

【図2】本発明の液体の導入方法の実施形態の一例を示す概念図である。

【図3】液体が流れることによって生じる圧力差により駆動する液体制御素子の実施形態の一例を示す概念図である。

【図4】液体が流れることによって生じる圧力差により液体制御素子が駆動する工程を示す図である。

【図5】液体が流れることによって生じる圧力差により駆動する液体制御素子の実施例を示す概念図である。

【図6】液体が流れることによって生じる圧力差により駆動する液体制御素子の製造

方法を示す工程図である。

【図7】本発明の液体の導入方法の実施例を示す概念図である。

【図8】従来技術による液体の導入方法を示す概念図である。

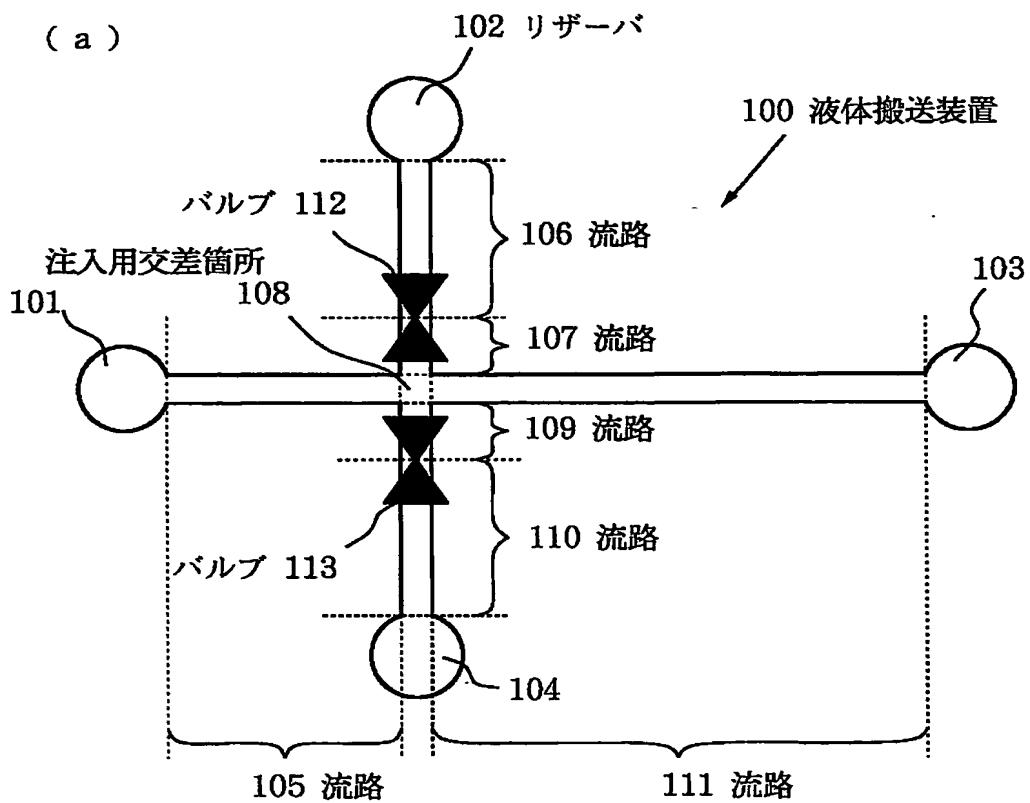
【図9】本発明の液体の搬送方法の実施形態の一例を示す概念図である。

【符号の説明】

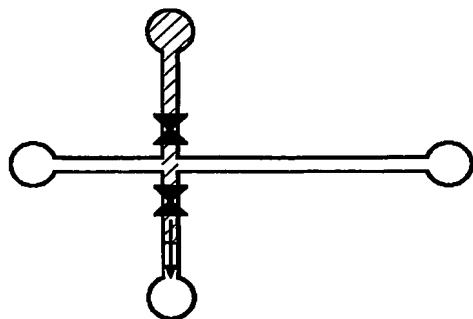
【0081】

- 100 液体搬送装置
- 101、102、103、104 リザーバ
- 105、106、107 流路
- 108 注入用交差箇所
- 109、110、111 流路
- 112、113 液体制御素子（バルブ）
- 114 サンプルプラグ
- 300 液体制御素子（バルブ）
- 301 平板
- 302 バネ
- 303、304、305 バルブ内流路
- 401、402 液体の流れ
- 500、501、502、503、504 基板
- 505 スルーホール
- 506 流路
- 507、508、509 スルーホール
- 600 S O I ウエハ
- 601、602 フォトレジスト
- 700 液体導入装置
- 701、702 リザーバ
- 703、704 流路
- 705 注入用交差箇所
- 706、707 流路
- 708、709 液体制御素子（バルブ）
- 710、711 流路
- 712 ポンプ
- 713 フローコントローラー
- 714 H P L C カラム
- 715 サンプルプラグ
- 800 液体搬送装置
- 801、802、803、804 リザーバ
- 805、806、807、808 流路
- 809 注入用交差箇所
- 810 サンプル
- 811 電気泳動により分離したサンプルプラグ
- 812 外部検出器
- 901 流路
- 902 バイパス流路
- 903 流路
- 904 バルブ
- 905 流体素子（H P L C カラム）

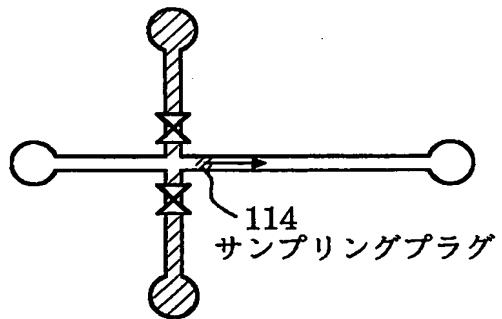
【書類名】図面
【図1】



(b)

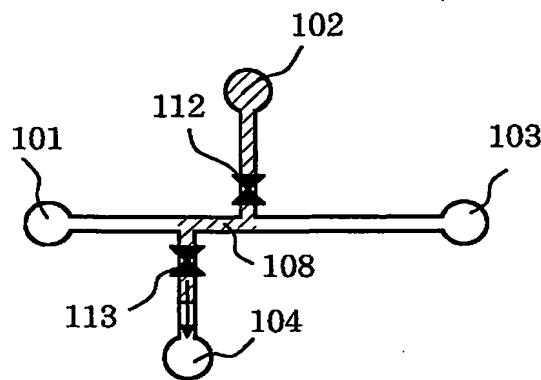


(c)

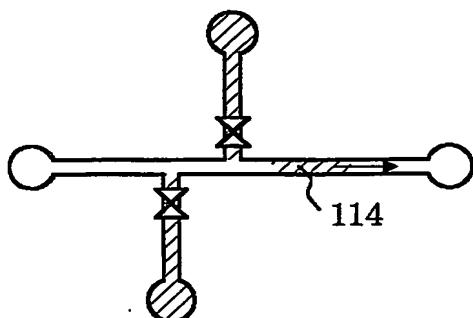


【図2】

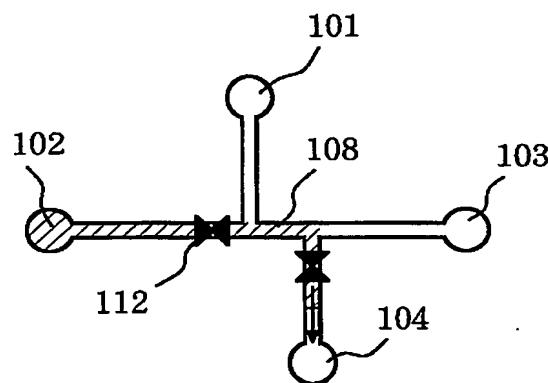
(a)



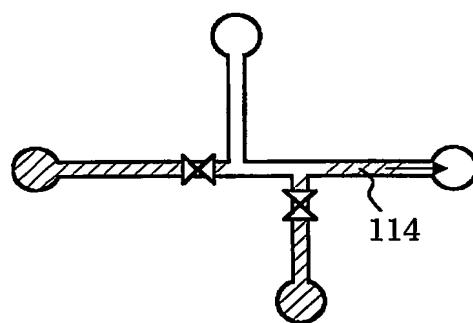
(b)



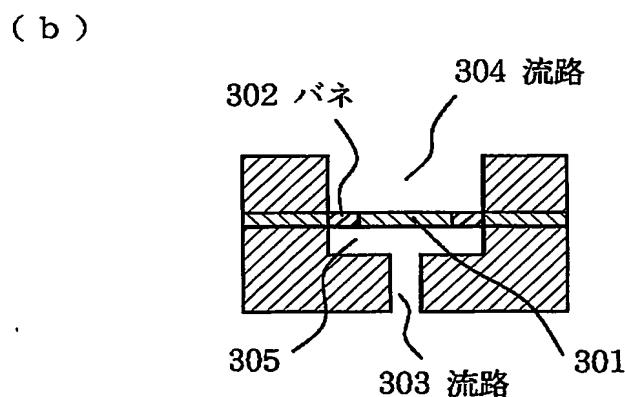
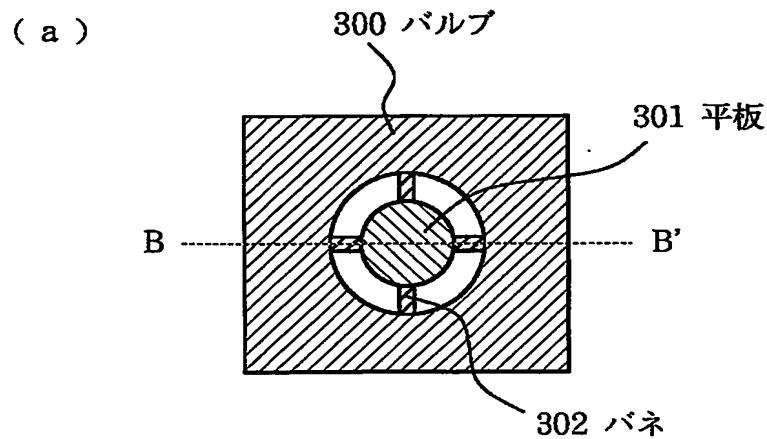
(c)



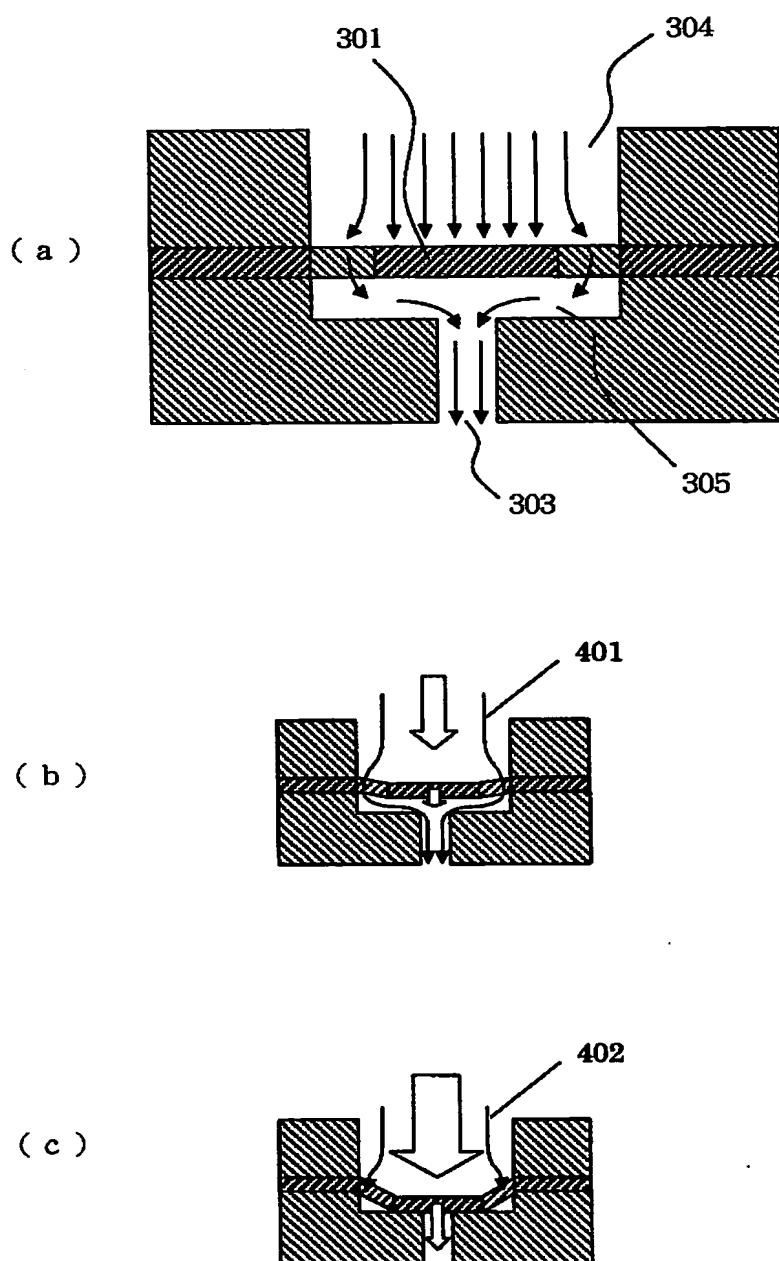
(d)



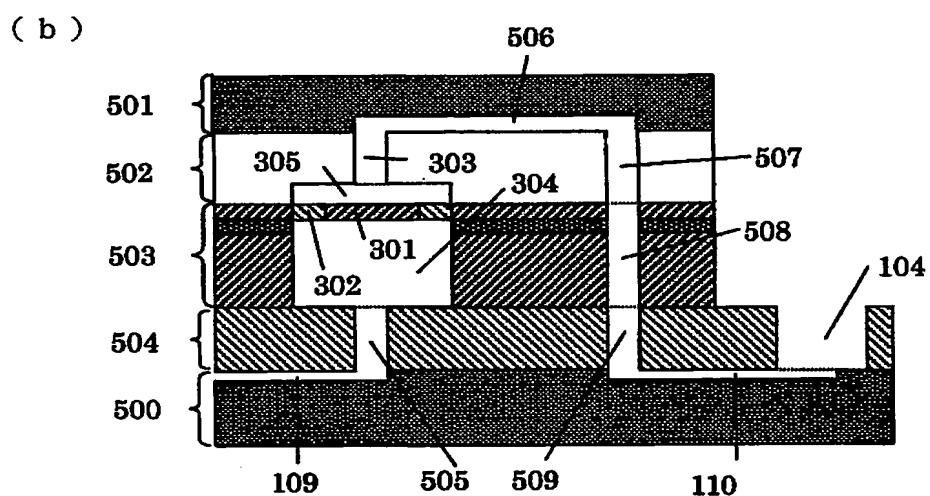
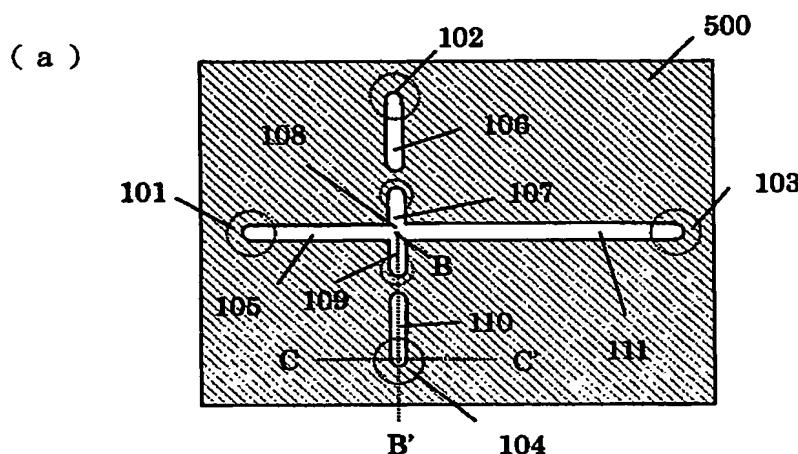
【図3】



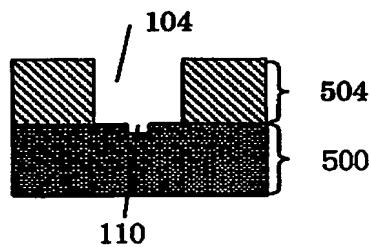
【図 4】



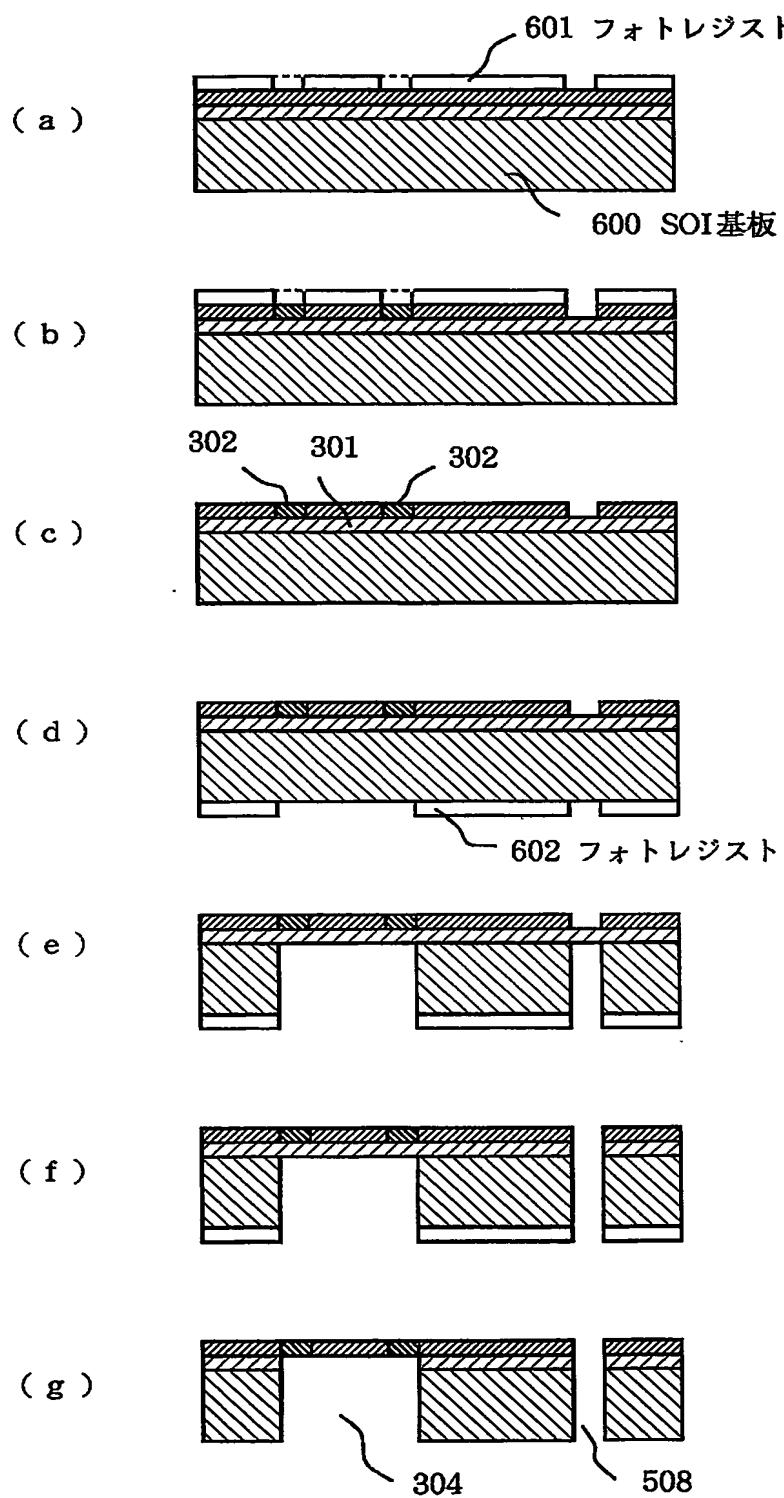
【図5】



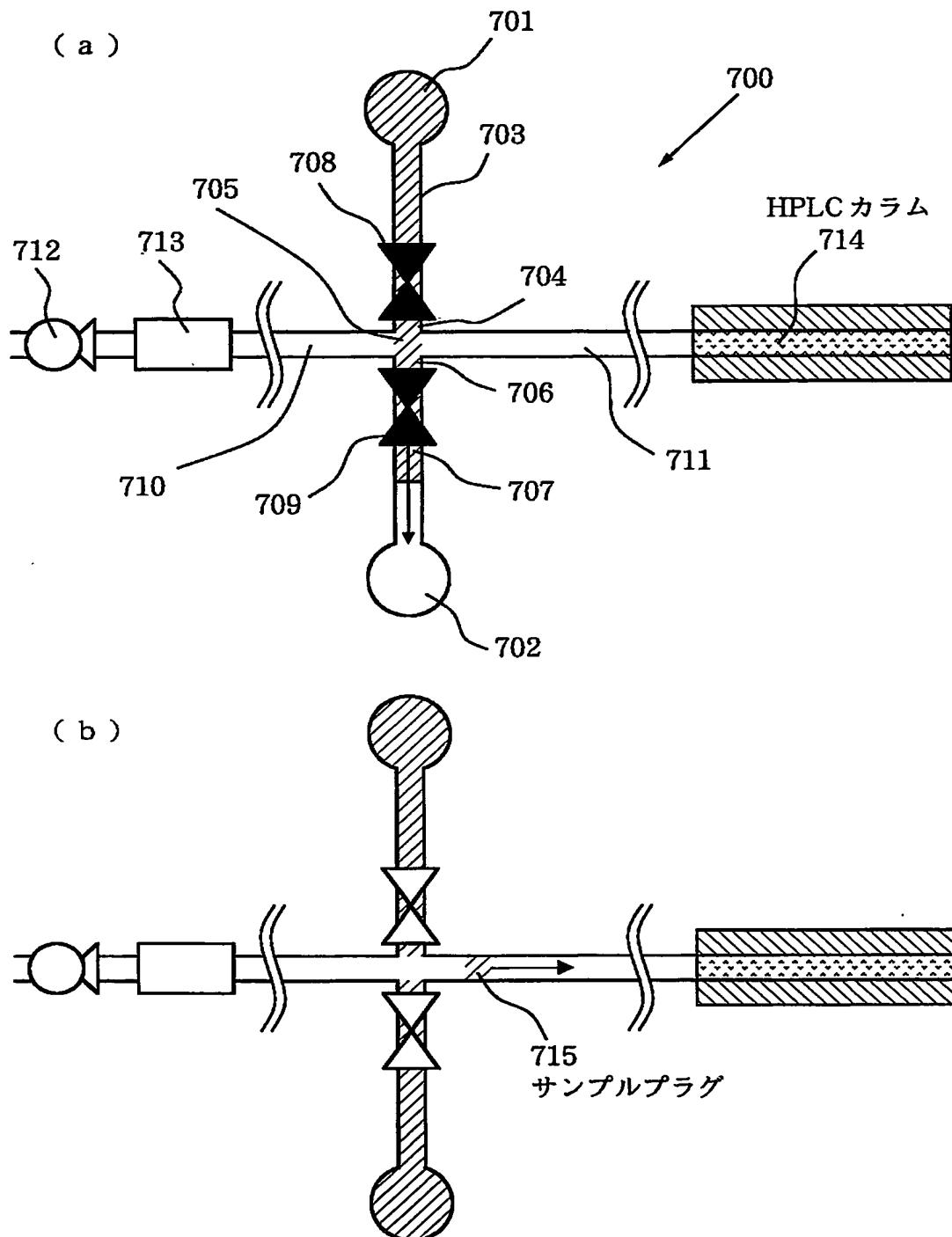
(c)



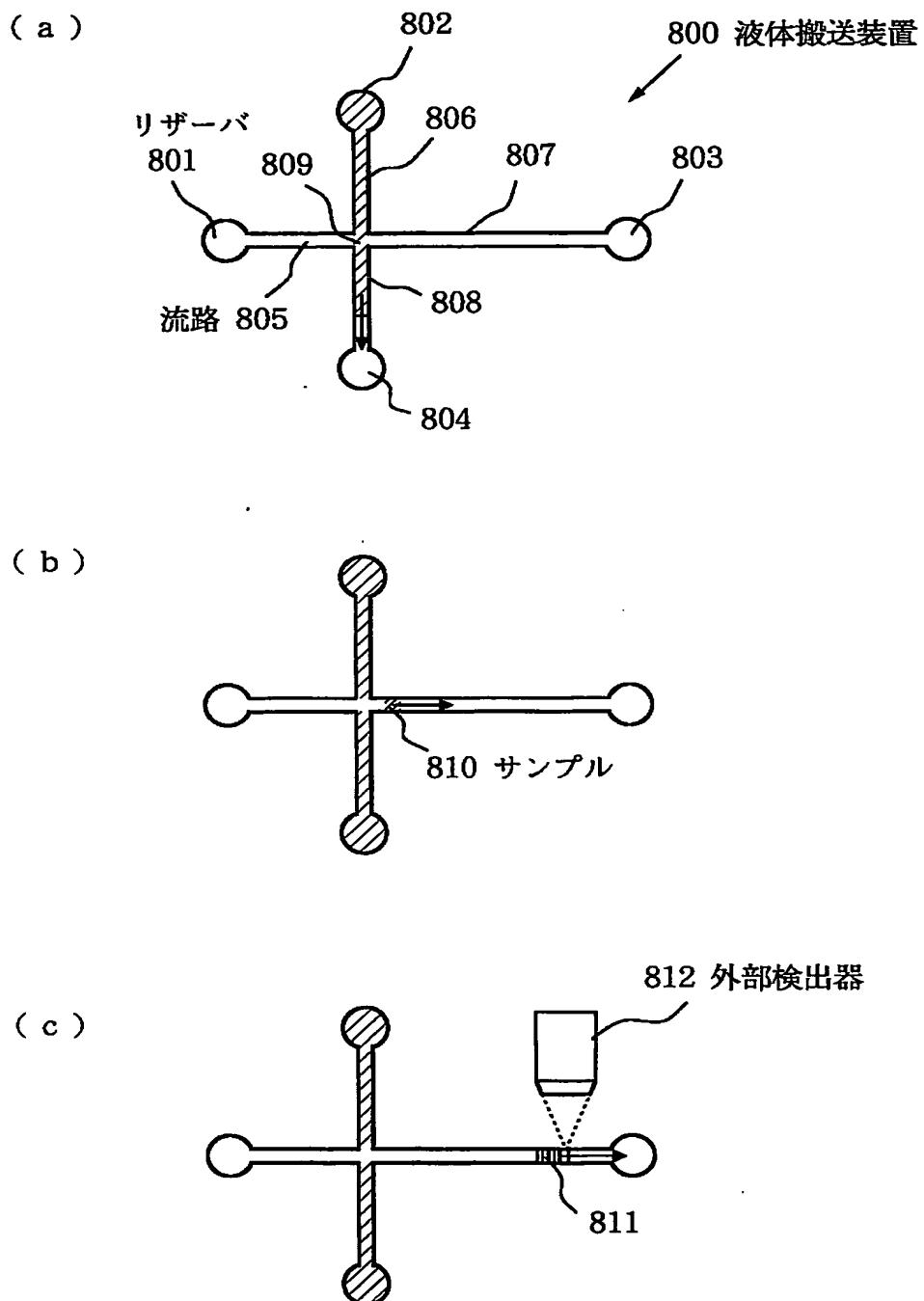
【図6】



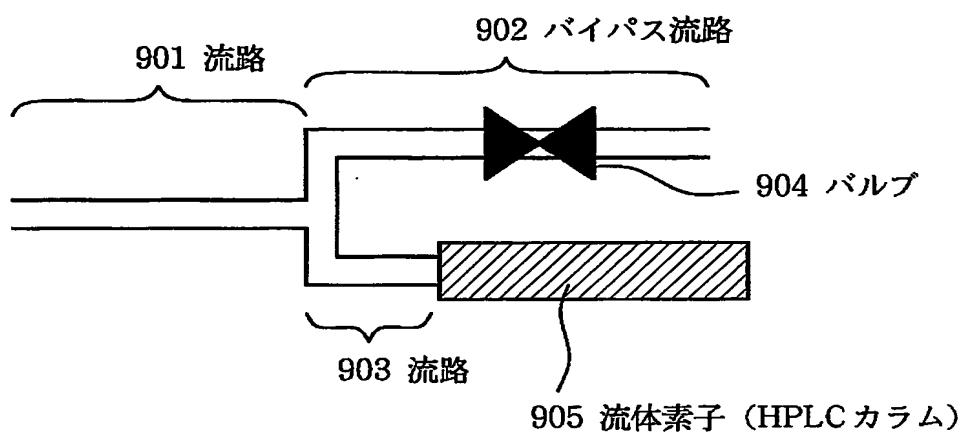
【図 7】



【図 8】



【図9】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 微小流路から一定量のサンプルを切り取る工程をバルブの開閉の制御により行う微小流路装置からなる流体搬送装置を提供する。

【解決手段】 流体の流れを制御するためのバルブを備えた流体搬送装置であって、前記流体の流路と、前記流路の途中に位置するバルブとを備え、前記バルブは、前記流路に前記流体が流れたときに前記バルブの上流側と下流側との間に生じる圧力差に応じて作動し、前記圧力差が所定の圧力値 P_0 未満のときは流体を通過させ、前記圧力差が前記 P_0 以上のときは流体の流れを遮断する流体搬送装置。

【選択図】 図4

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-375388
受付番号	50301828206
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成15年11月10日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000001007
【住所又は居所】	東京都大田区下丸子3丁目30番2号
【氏名又は名称】	キヤノン株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100069017
【住所又は居所】	東京都豊島区北大塚2丁目11番5号 平和堂ビル403号室 渡辺特許事務所
【氏名又は名称】	渡辺 德廣

特願 2003-375388

ページ： 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000001007]

1. 変更年月日

[変更理由]

1990年 8月30日

新規登録

住 所

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

氏 名

キヤノン株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.